Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M.
(Direktor Professor Dr. F. Volhard)

Versuche und einige Erfahrungen über die Bedeutung der Erythrocytometrie, ihre Methodik und praktische Nutzanwendung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt a. M.

Vorgelegt von

Karl Sallwey

aus Langen.

Druck der Limburger Vereinsdruckerei G. m. b. H., Limburg an der Lahn
1939

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M.
(Direktor Professor Dr. F. Volhard)

Versuche und einige Erfahrungen über die Bedeutung der Erythrocytometrie, ihre Methodik und praktische Nutzanwendung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt a. M.

Vorgelegt von

Karl Sallwey

aus Langen.

Druck der Limburger Vereinsdruckerei G. m. b. H., Limburg an der Lahn
1939

Referent: Oberarzt Dr. med. habil. H. E. Bock.

Dekan: Professor Dr. V. Schmieden.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Der Durchmesser der Erythrocyten ist eine Größe, deren Verwendbarkeit und Bedeutung für Diagnostik und Therapie in jüngerer Zeit in vielen Arbeiten besprochen wird. Seit Price-Jones finden zahlreiche Autoren ganz spezielle Veränderungen bei bestimmten Erkrankungen (Price-Jones, Bock, Brugsch, Keller, Kirk, Kleiner, Krüger, Lepel, Mark, Schalm, Brännström, Björk, Alder und Markoff, Cozutti, Schmidt-Lange und Schreck sowie Enghoff u. a. m.). Nur wenige bezweifeln dies und lehnen die Tatsache diagnostisch brauchbarer Größenveränderungen des Erythrocytendurchmessers mehr oder weniger ab. So verwirft Freerksen die Bestimmung des mittleren Durchmessers, weil er entgegen der klinischen Erfahrung findet, daß „schwere Erkrankungen die Erythrocytengröße und das Prinzip ihrer Verteilung nicht ändern".

Es soll in dieser Arbeit in der Hauptsache die Rede sein von einem Meßgerät, mit dem der mittlere Durchmesser der Roten bestimmt werden kann, von der Methodik der Erythrocytometrie an sich und ihrer praktischen Nutzanwendung. Aus diesem Grunde erscheint es unumgänglich, kurz auf die Arbeiten Freerksens einzugehen, denn es wäre wohl völlig sinnlos, sich mit Messungen des mittleren Durchmessers der Erythrocyten bzw. ihrer Größenänderung und mit hierzu geeigneten Meßinstrumenten zu beschäftigen, wenn der mittlere Durchmesser tatsächlich bedeutungslos und eine Änderung der Größe überhaupt nicht feststellbar ist.

Freerksen hat von verschiedenem Blut, aus Ohrläppchen, Finger oder Vene entnommen, Ausstriche angefertigt und aus jedem 600 rote Blutkörperchen gemessen. Die Ergebnisse wurden in einer Tabelle in Kolumnen eingetragen, die jeweils einer bestimmten Erythrocytengröße entsprachen, beginnend mit 5,33 µ, 5,7 µ, 6,0 µ etc. bis 9,33 µ. Hierbei wurde von Freerksen festgestellt, daß das Maximum der Verteilung zwischen 7,33 µ und 8,0 µ liegt. Um eines der Ergebnisse anzuführen: es sind von 600 gemessenen Erythrocyten 460 auf die Größen 7,33 µ, 7,6 µ und 8,0 µ verteilt, also bei weitem die größte Anzahl. Bei

allen Messungen ist das Ergebnis fast das gleiche. In einer besonderen Spalte befindet sich der aus den 600 direkt gemessenen Roten errechnete mittlere Durchmesser, der sich in dieser Tabelle bei sieben verschiedenen Ausstrichen von gesundem Menschenblut zwischen 7,422 μ und 7,78 μ bewegt, also einen Unterschied von 0,367 μ aufweist.

Freerksen führt schließlich auch eine ganze Reihe von Krankheiten an (Icterus, Pneumonie, Pleuritis, Ulcus duodenum, Ulcus ventriculi, Carcinoma ventriculi, Myocarditis, Mitralfehler, Heparcirrhose, Diabetes, chronische Pankreatitis, Darmcarcinom, Ischias), bei welchen er Erythrocytendurchmesser bestimmt und nach beschriebener Art in einer Tabelle zusammengestellt hat. Auch hier wurde eine Größenverteilung gefunden, die das gleiche Bild ergab wie diejenige bei Gesunden: 68,66 % bis 85 % der Erythrocyten, also das Maximum, bewegten sich genau wie beim gesunden Menschenblut zwischen 7,33 μ und 8,0 μ. Freerksen glaubt mit diesen Ergebnissen den Beweis dafür antreten zu können, daß sich selbst „bei schweren Erkrankungen die Erythrocytengröße und das Prinzip ihrer Verteilung nicht ändert". Zur Darstellung der Theorie, die Freerksen von dem Problem der Erythrocythengrößenänderung gebildet hat, sei auszugsweise das Referat im Kongreß-Zentralblatt für Innere Medizin (1938) angeführt. Dort heißt es: „Die Erythrocyten sind im strömenden Blut in ihrer Größe nicht so leicht änderbar, wie man bisher gern annahm. Es ist wahrscheinlich, daß bei bestimmten Erkrankungen die Erythrocytengrößen sich dadurch ändern, daß eine ganz neue Klasse roter Blutkörperchen von einer neuen Größenklasse Normoblasten gebildet wird. Es besteht eine sehr feste und klare Korrelation zwischen Normoblastengröße und Erythrocytengröße. Der mittlere Durchmesser wird als ungeeignetes Maß zur Bestimmung der Größenverhältnisse im Ausstrich angesehen und für wissenschaftliche und praktische Zwecke die Aufstellung der Price-Jones-Kurven gefordert."

Die Auffassung Freerksens über die praktische Bedeutungslosigkeit des Erythrocytengrößenmittelwertes steht im Widerspruch zur Weltliteratur, und wenn man deren Angaben über die perniciöse Anämie betrachtet, so ist die Schlußfolgerung oder die Methodik Freerksens unbefriedigend. Naegeli hat das Vorkommen zahlreicher Megalocyten, das schon Ehrlich angab, als das Hauptsymptom der Perniciosa bezeichnet. Wenn man nun eine Verteilung der Erythrocyten (auch im Sinne Freerksens) vornimmt, so liegt bei der perniciösen Biermerschen

Anämie das Maximum der Größenverteilung durch die einwandfrei nachgewiesene Megalocytose nicht mehr zwischen 7,33 μ und 8,0 μ, wie Freerksen es bei Gesunden und „einigen Erkrankungen" gefunden hat, sondern erfährt — wie Price-Jones am klarsten gezeigt hat — eine wesentliche Verschiebung nach rechts, d. h. das Maximum kommt unter viel höhere Werte zu liegen. Selbstverständlich ändert sich damit auch der mittlere Durchmesser, entsprechend dem Grade der Megalocytose. Auch vor den Arbeiten Freerksens war es schon seit Price-Jones, Ponder u. a. lange bekannt, daß bei wissenschaftlicher Betrachtung der Erythrocytengröße nicht nur der mittlere Durchmesser, sondern auch die Streuung der Erythrocytengröße berücksichtigt werden muß. Freerksen legt auf Grund seiner Aderlaßversuche Wert auf die Feststellung zweier Maxima der Erythrocytenpopulation und schränkt seine ablehnende Beurteilung des mittleren Erythrocytendurchmessers so ein: „die Ablehnung des mittleren Durchmessers ist natürlich nur so lange berechtigt, als man noch nicht sicher weiß, in welchen Fällen zwei Maxima von Erythrocyten auftreten. Überall da, wo bestimmt nicht zwei Maxima vorhanden sind, darf man natürlich den mittleren Durchmesser benutzen, wenn auch gerade die hämatologisch interessanten Fälle in dieser Hinsicht noch nicht geklärt sind. Die entscheidende Frage, ob zwei Maxima vorhanden sind oder nicht, ist eben mit Hilfe des mittleren Durchmessers nie zu beantworten. Günstiger liegen — ohne Rücksicht darauf, ob die Methode selbst genügend gesichert ist oder nicht — die Verhältnisse bei der Halometrie, da ja hier immer sehr viel größere Erythrocytenzahlen benutzt werden, mindestens benutzt werden können." Freerksen weist hier bereits auf einen besonderen Vorteil eines im Folgenden näher besprochenen Meßverfahrens hin: auf die große Zahl mittels Halometrie meßbarer Blutzellen.

Freerksens ablehnende Stellung gegenüber dem Problem der Erythrocytengrößenänderung hat mich veranlaßt, in einem einfachen Versuch an gesundem Blut zu zeigen, daß die Erythrocytengröße sich tatsächlich auch unter peripheren Einflüssen verändern kann. Ein 23jähriger gesunder Mann wies nach 30-stündiger Konzentration (Trockenkost) folgendes Blutbild auf:

5 220 000 Erythrocyten
40,5 % Hämatokrit (van Allen)
Mittlerer Durchmesser 7,52 μ.
(Mittel aus 6 Ausstrichen, gemessen mit dem Erythrocytometer nach Bock.)

Zehn Stunden später, nachdem im Laufe dieser Zeit eine Flüssigkeitszufuhr von 7,5 l erfolgt war, hatten sich sowohl Erythrocytenzahl und mittlerer Durchmesser wesentlich geändert:

4 130 000 Erythrocyten
40,0 % Hämatokrit (van Allen)
Mittlerer Durchmesser 7,71 μ.
(Mittel aus 6 Ausstrichen.)

Damit ist die Änderungsfähigkeit des mittleren Erythrocytendurchmessers unter dem Einfluß peripher im Blut angreifender Faktoren nahegelegt. Um den Einfluß zentraler, von der Erythrocytenbildung her wirkender Größenänderungsfaktoren zu zeigen, braucht man nur die Meßergebnisse der Erythrocytengrößen bei unbehandelter und behandelter Perniciosa gegenüberzustellen. An den Krankheiten, deren Blut Freerksen zu seinen Messungen benutzt hat (Pneumonie, Pleuritis, Icterus eines 15-Jährigen, Ulcus duoden. et. ventr., Myocarditis, Mitralfehler, Diabetes, Pankreatitis, Ischias etc.) sind mit Ausnahme des Icterus wohl kaum wesentliche Aufschlüsse über Änderungen des Erythrocytendurchmessers zu erwarten, zumindest nicht solche, die geeignet sind, als grundsätzlicher Beweis gegen die Möglichkeit einer Größenänderung des Durchmessers angeführt zu werden. Megalo-, Makro- und Mikroplanie sind auch als Durchschnittsgrößen von der überwiegenden Mehrzahl der Haematologen anerkannte und diagnostisch verwertete Größen.

Wenn man die Arbeiten über Erythrocytenmessung in der Literatur um ca. zwanzig Jahre zurückverfolgt, so macht man die überraschende Feststellung, daß im letzten halben Jahrzehnt um ein Vielfaches mehr über den Durchmesser der Roten und seine Veränderungen veröffentlicht wurde als in den vorhergehenden Jahren, eine Tatsache, die nicht zuletzt auf die Vereinfachung der Methodik der Erythrocytometrie zurückzuführen sein dürfte. Das, was lange Zeit die diagnostische Auswertung der Erythrocytengröße verhinderte, war der Umstand, daß die der Messung dienenden Geräte äußerst kompliziert in Bau und Handhabung und meist sehr teuer waren. Es war eine mühselige und mehrstündige Arbeit zur Messung eines einzigen Blutausstriches mit den direkten Meßmethoden nötig, so daß es nur Kliniken mit einem starken Aufgebot an Hilfskräften vorbehalten sein konnte, sich mit der Erythrocytometrie zu beschäftigen. Wer einmal Durchmesserbestimmungen, z. B. mit dem Okularmikrometer, vorgenommen hat, wird bestätigen können, wie zeitraubend und anstrengend eine derartige Meßmethode ist.

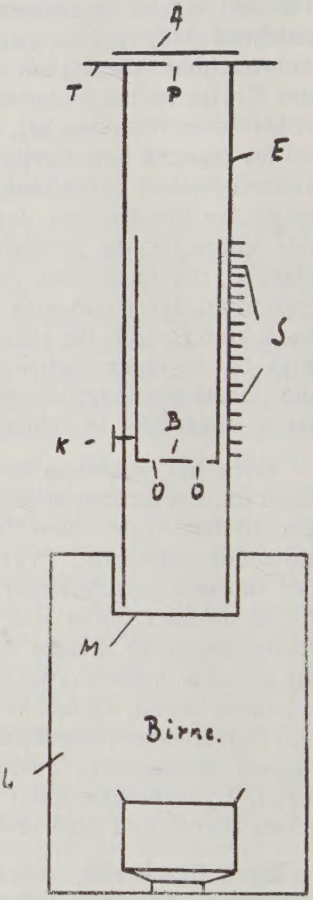
Obwohl solche Instrumente durch große Genauigkeit ausgezeichnet sind, sind sie aus angeführten Gründen für die Praxis unbrauchbar. Das ist um so bedauerlicher, als der Durchmesser der Erythrocyten keineswegs als eine Größe, die nur wissenschaftliches Interesse hat, anzusprechen ist, sondern ohne Zweifel für manche Krankheiten geradezu die Bedeutung eines charakteristischen Symptoms hat. Es sei auch hier wieder der Prototyp der Krankheiten, deren Hauptsymptom die Vergrößerung der Roten ist, die perniciöse Anämie, angeführt. Bock zitiert Naegeli, der nachweist, daß 1. die Megalocytose das führende Symptom der Perniciosa ist und 2. ein erhöhter Färbe-Index noch kein Beweis für eine Megalocytose zu sein braucht. Auch Kirk hat in einer soeben erschienenen Arbeit festgestellt, daß die Erythrocytengrößenbestimmung „der Färbeindexbestimmung gegenüber in keinem Falle versagt hat".

Bock hat, nachdem er schon vorher zusammen mit Griesbach die Erythrocytenmessung durch Halometrie geprüft hatte, ein auf dem Pijperschen Prinzip (Diffraktionsmeßverfahren) beruhendes Meßgerät, Erythrocytometer, angegeben, mit dem der mittlere Durchmesser bestimmt werden kann. Die letzte Kritik darüber findet sich bei Kirk in der Kli. Wo. 1938. Das Bestechende an diesem Apparat sind folgende Eigenschaften, die ihn allen anderen Meßinstrumenten gegenüber überlegen erscheinen lassen: einfachste Handhabung (in kaum einer Minute läßt sich an einem ungefärbten Blutausstrich der mittlere Durchmesser bestimmen), ausreichende Genauigkeit (Fehlergrenze 0,2 μ), Unzerbrechlichkeit (außer einer gewöhnlichen elektrischen Birne) und niedrigster Anschaffungspreis (30 RM) [1].

Bock beschreibt sein Erythrocytometer folgendermaßen: „Es besteht aus zwei Teilen: 1. dem Meßgerät und 2. der Lichtquelle. Daß Meßgerät besteht aus zwei ineinander verschiebbaren Tubusrohren, von denen das äußere am proximalen Ende

[1] In jüngerer Zeit ist ein Taschenblutzellenprüfer auf dem Pijperschen Prinzip von Schalm konstruiert worden, der ausdrücklich nur zur Orientierung, nicht zur Messung dienen soll. Die Notwendigkeit eines Apparates, der zum Kranken getragen wird, ist nicht einzusehen, da der Transport eines Blutausstriches zu einem Gerät, das auch verwertbare Messungen erlaubt, stets einfacher sein wird als der Transport eines noch so kleinen Taschenapparates. Entscheidend gegen alle mit Tageslicht arbeitenden Geräte dürfte aber die Inkonstanz der Lichtquelle sein, die zu Fehlern führen kann.

den von der Pupillaröffnung P durchbrochenen Objekttisch T zum Auflegen des ungefärbten Blutausstriches A trägt, während das innere distal durch eine Blende mit 2 in bestimmtem Abstande angebrachten Lochöffnungen O_1 und O_2 abgeschlossen ist. Der jeweilige Stand der Tubusrohre ist an einer seitlichen in μ geeichten Skala ablesbar. Die Lichtquelle besteht aus einer 60-Wattbirne, die in einen Lichtkasten eingeschlossen ist, dessen Decke einen Milchglaseinsatz trägt. Das Meßgerät kann in diesen Einsatz fest eingesetzt werden. Der Lichtkasten wird an die übliche elektrische Lichtleitung angeschlossen, deren Voltspannung bekannt sein muß."



Erythrocytometer nach Bock.
E = Erythrocytometer
L = Lichtquelle
A = Blutausstrich

(Abb. Kli. Wo. 1933 entnommen).

Der Gebrauch des Erythrocytometers ist denkbar einfach. Ein ungefärbter Blutausstrich wird, nachdem er an der Luft getrocknet ist, auf den Objekttisch T gelegt. Mit dem Auge geht man möglichst nahe an den Ausstrich heran und sieht dann, den Blendenöffnungen entsprechend, zwei Lichthöfe nebeneinander liegen, die die Farben des Spektrums, konzentrisch angeordnet, aufweisen. Der äußerste Farbring ist rot. Durch Verschieben des inneren Rohres entfernen bzw. nähern sich die Farbringe. Eine richtige Einstellung ist dann erfolgt, wenn sich das Rot der beiden Lichthöfe tangential eben berührt, d. h. es darf an der Berührungsstelle kein dunkler Streifen mehr zwischen den roten Ringen zu sehen sein.

An der in μ geeichten Skala kann man dann den mittleren Durchmesser des betreffenden Ausstriches direkt ablesen. Bock empfiehlt, stets an den dünnen Ausstrichenden zu messen und 2—3mal zu kontrollieren, um dann den Mittelwert zu nehmen. Ferner wird die Forderung erhoben, daß mehr als ein Fünftel der Pupillaröffnung von Erythrocyten bedeckt sein muß. Bei Normalwerten für den Erythrocytendurchmesser von 7,15 bis 7,65 μ findet Bock bei seinem Erythrocytometer, vorausgesetzt, daß die erwähnten Forderungen bei der Messung berücksichtigt werden, einen diagnostisch nicht ins Gewicht fallenden Ablesefehler bis zu 0,2 μ. Kirk, der zwischen zwei Doppelbestimmungen durchschnittlich 0,1 μ Unterschied angibt, findet als Maximalunterschied 0,3 μ.

Mit dem Erythrocytometer können aber nicht nur die Durchmesser bestimmt werden, sondern es gibt außerdem noch Auskunft über die Anisocytose. Schon bei geringer Ableseerfahrung kann etwas über den Grad der Anisocytose ausgesagt werden, denn breite und verwaschene Farbringe sprechen für eine solche.

Die Vorzüge des Bockschen Erythrocytometers leuchteten ein. Viele Untersuchungen und Vergleichsmessungen sind mit ihm angestellt worden. Der weitaus größte Teil der Untersucher findet Übereinstimmung mit anderen Meßinstrumenten und erkennt die Brauchbarkeit des Apparates an. Andere Forscher (Luckner und Tilger, Harnapp und Möbius, Mogensen) halten die Methode für weniger zuverlässig, wenngleich zugegeben wird (Mogensen), daß bei nicht behandelter perniciöser Anämie regelmäßig deutlich gesteigerte Werte gefunden wurden. Bei einer ganzen Reihe von Krankheiten wurden mit diesem vereinfachten Meßverfahren Durchmesserbestimmungen vorgenommen und interessante, zum Teil vorher völlig unbekannte Änderungen der Erythrocytengröße gefunden, über die später noch zu berichten sein wird.

Die praktischen Untersuchungsergebnisse und vor allem die zahlreichen Kontrolluntersuchungen sprechen zwar zum größten Teil für das Erythrocytometer. Nur wenige Autoren haben ihr Urteil von einer beschränkten Brauchbarkeit prinzipiell be-

gründet. Bergansius und Pijper äußern Zweifel in theoretischer Hinsicht, die Bock in einer Entgegnung an Pijper (Kli. Wo. 1934) entkräftet hat. Die stärksten Einwände wurden von Harnapp und Möbius erhoben, die anhand physikalischer Überlegungen die Erklärungen von Pijper, Bergansius und Bock selbst über die Entstehung der Farbringe bei dem Diffraktionsmeßverfahren zu widerlegen versuchen und darüber hinaus auch die praktische Verwendbarkeit des Erythrocytometers bestreiten.

Es ist ohne Zweifel richtig, daß ein Meßinstrument, das praktische Verwendung finden soll und dem große Brauchbarkeit für die Diagnostik nachgesagt wird, kritisch betrachtet werden muß. Notwendig erscheinen, nachdem in einer Reihe von praktischen Untersuchungen auf der einen Seite von der guten Verwendbarkeit, auf der anderen aber von Unklarheiten theoretischer Art gesprochen wird, auch die Versuche, das optisch-physikalische Prinzip völlig zu klären, auf welchem ein derartiges Meßgerät beruht. Während Pijper und auch Bock das Phänomen der Spektralkreise als eine Erscheinung der Beugung des Lichtes am Gitter erklären und die Erythrocyten als lichtundurchlässige Scheibchen ansehen, lehnen Harnapp und Möbius die Gültigkeit der Gesetze des Beugungsgitters am Blutausstrich ab und versuchen diese Ablehnung mit der idealen Unordnung der Erythrocyten im Blutausstrich und der Anisocytose zu begründen. Sie kommen ferner zu dem Ergebnis, daß es sich bei den Farbringen, die Bock als Spektralkreise betrachtet, nicht um Spektral-, sondern um Mischfarben handeln soll. Dementsprechend könne nicht mehr die Rede sein von dem Maximum der einzelnen Farben, sondern von einem Gemisch der Komplementärfarben.

Vorausgeschickt sei, daß ich hier weder für das Bocksche Erythrocytometer noch für die Diffraktionsmikrometrie überhaupt eine neue Erklärung zu geben beabsichtige, da die Vorgänge am optischen Gitter des Erythrocytenausstrichs so schwierig sind, daß sie nur mit genauesten physikalischen Kenntnissen und Erfahrungen eindeutig erklärt werden können. Das erübrigt sich im Falle des Bockschen Erythrocytometers umso eher, als Bock schon in seiner ersten Veröffentlichung angegeben hat, daß er sein Gerät nicht nach einer Formel, sondern empirisch geeicht hat. Wie man auch zu den theoretischen Versuchen und Überlegungen, die Harnapp und Möbius anstellten, stehen mag, man muß wohl Lepel beipflichten, der mit vollem Recht schreibt: „ehe jedoch der Stab über ein Verfahren

gebrochen wird, das uns für praktische Zwecke ausreichend erscheint, soll (im Folgenden) untersucht werden, ob nicht die Beobachtungsergebnisse so gut sind, daß die geäußerten theoretischen Bedenken ihren Wert verlieren." In seinen weiteren Ausführungen beweist Lepel dann, daß die Messungen mit dem Bockschen Apparat durchaus befriedigen. Lepel nimmt ferner, das erscheint mir besonders wichtig, zu der Behauptung Harnapps und Möbius' Stellung, daß sich der mittlere Durchmesser der Roten bei zunehmender Verdünnung des Blutes scheinbar ändert, wenn mit dem Erythrocytometer gemessen wird. Auch Lepel findet diese Behauptung bestätigt, weist aber gleichzeitig darauf hin, daß eine wesentliche Forderung Bocks zur Messung der Erythrocyten mit seinem Meßinstrument, nämlich die Bedeckung mindestens eines Fünftels der Pupillaröffnung mit roten Blutkörperchen, bei den von Harnapp und Möbius angestellten Verdünnungsversuchen nicht mehr erfüllt wird. — Auch ich habe die Versuche von Harnapp und Möbius nachgeprüft und muß Lepel zustimmen.

Es muß hier erläutert werden, aus welchem Grunde Harnapp und Möbius überhaupt Verdünnungsversuche mit Blut vorgenommen haben. Diese beiden Autoren haken nämlich bei der Erklärung des Prinzipes der Diffraktionsmikrometrie besonders da ein, wo von den Erythrocyten als Gitterkonstanten die Rede ist. Von der Annahme ausgehend, daß die Gitterkonstante nicht dargestellt wird von der Erythrocytengröße allein, sondern aus der Summe Erythrocytengröße plus Abstand bis zum nächsten undurchlässigen Gebilde, also bis zum nächsten Erythrocyten, fertigten sie Ausstriche an aus Blut, das in den verschiedensten Verhältnissen mit körpereigenem Serum verdünnt war. Sie änderten so durch starke Verdünnungen die von ihnen als Gitterkonstante angegebene Größe willkürlich im Sinne einer Zunahme, denn je mehr das Blut verdünnt war, desto weniger Erythrocyten befanden sich in ihm und desto größer wurde damit der Abstand der Roten voneinander. Anhand des Vergleichs der sowohl okularmikrometrisch als auch diffraktiometrisch (mit dem Erythrocytometer) gewonnenen Meßergebnisse mit den aus der Beugungsformel errechneten Werten, glauben sie zu beweisen, daß es sich bei dem Bockschen Erythrocytometer erstens überhaupt nicht um Beugung des Lichtes am Gitter handelt und zweitens dieses Meßgerät bei verdünntem Blut eine scheinbare Vergrößerung der Erythrocyten angibt, die gar nicht vorhanden ist. Bei dem Vergleich der okularmikrometrisch festgestellten Durchmesserwerte mit denjenigen,

die mit dem Erythrocytometer gefunden wurden, ergab sich nach Harnapp und Möbius, daß okularmikrometrisch gemessen, der Durchmesser bei allen Verdünnungsgraden zwischen 7,55 μ und 7,85 μ (7,7 ± 0,15 μ) lag, während er, diffraktiometrisch nach Bock gemessen, eine Vergrößerung von 7,3 μ auf 8,0 μ erfahren haben müßte. Zur besseren Übersicht sei hier ein Teil der von Harnapp und Möbius tabellenmäßig zusammengestellten Versuchsergebnissen angeführt:

Anzahl d. Erythr. in 0,01 qmm.	Dm. m. Erythrocytometer nach Bock gemessen.	Mittl. Abstand d. Erythrocytenmitten voneinander.
121	7,3 μ	9,0 μ
51	7,3 „	13,8 „
29	7,7 „	18,6 „
10	8,0 „	32,0 „

Durchmesser okularmikrometrisch gemessen:
7,7 μ ± 0,15 μ bei allen Verdünnungen.

Der Tabelle ist zu entnehmen, daß sich bei der Messung mit dem Erythrocytometer eine Vergrößerung um 0,7 μ, also bis zu 8,0 μ ergeben hat, während das Okularmikrometer einen Höchstwert von 7,85 μ angab. Im für Bock günstigsten Falle besteht also ein Unterschied von 0,15 μ nach der oberen, von 0,25 μ nach der unteren Grenze. Die geringen Differenzen, die sich bei den verschiedenen Meßmethoden zwischen den Maximal- bzw. Minimalwerten ergeben, setzen schon den Wert der Folgerungen, die Harnapp und Möbius bei allerdings etwas anderer Betrachtungsweise aus ihren Versuchen gezogen haben, wesentlich herab, wenn man berücksichtigt, daß Bock die Fehlerquelle seines Erythrocytometers mit 0,2 μ, Kirk mit 0,3 μ angibt und daß dieser auch von vielen anderen Autoren bestätigte Unterschied als diagnostisch nicht ins Gewicht fallend bezeichnet wurde.

Noch andere Gründe lassen die Untersuchungsergebnisse, die Harnapp und Möbius ins Feld führen gegen das Bocksche Erythrocytometer, in einem anderen Licht erscheinen. Ich habe schon darauf hingewiesen, daß Lepel bei den von Harnapp und Möbius angegebenen Versuchen die Bocksche Forderung, daß bei der Messung mit dem Erythrocytometer mindestens ein Fünftel der Pupillaröffnung mit Erythrocyten bedeckt sein muß, als nicht erfüllt bezeichnet. Lepel hat diesen Einwand bewiesen,

was aus der folgenden Tabelle, die seinen eigenen Arbeiten entnommen ist, eindeutig hervorgeht.

Verdünnung	Abgeles. E. Gr. in μ am Erythrocytometer	Aussehen des Beugungsbildes	Flächenanteil, der noch mit E. bedeckt ist
1 : 2	7,10	normal	noch gut bedeckt
1 : 6	7,05	normal	noch z. Hälfte bedeckt
1 : 12	7,5	unscharf	18,8% bedeckt
1 : 24	8,55	schwach	8,3 % bedeckt
1 : 48	8,30	sehr schw.	1,3% bedeckt
1 : 96	nicht ablesbar		0,8% bedeckt

Lepel stellt hier nämlich fest, daß schon bei einer Verdünnung 1 : 12 nur 18,8 % des Flächenanteils im Ausstrich bedeckt sind und bei weiteren Verdünnungen dieser Prozentsatz noch viel kleiner wird. Er hat das Aussehen des Beugungsbildes ebenfalls beurteilt und damit auf die Schwierigkeit des Ablesens aufmerksam gemacht.

Ich habe die Versuche Harnapps und Möbius' ebenfalls nachgeprüft und zwar zunächst ohne Kenntnis der Arbeiten Lepels. Ich bin zu weitgehend ähnlichen Ergebnissen gekommen, besonders hinsichtlich der Feststellung von der viel zu geringen Zellenbedeckung des Blutausstriches bei den hochgradigen Verdünnungsversuchen. Ich halte es für völlig unmöglich, mit dem Bockschen Erythrocytometer, so wie Harnapp und Möbius es ausgeführt haben, einen Ausstrich messen zu können, in dessen Meßbezirk sich z. B. noch 12, 11 oder 10 Erythrocyten pro qmm befinden. Es ist mir rätselhaft, wie man bei der Messung eines derartigen Ausstriches bei der außerordentlichen Verwaschenheit und geringen Intensität der roten Ringe eine tangentiale Berührung einstellen und einen genauen Wert ablesen kann. Ich habe bei einer 5fachen Verdünnung viel Schwierigkeiten beim Ablesen gehabt und konnte deshalb genaue Werte nicht mehr

angeben. Bei allen stärkeren Verdünnungen sind Farbringe kaum noch zu erkennen, höchstens ganz undeutlich und stark verwaschen. Von einer auch nur einigermaßen genauen Einstellung des Tubusrohres bis zur Berührung der roten Ringe kann nicht mehr die Rede sein, ein Ablesen ist folglich auch unmöglich. Ich habe aber auch wie Harnapp, Möbius und Lepel gefunden, daß man beim Messen der Ausstriche des verdünnten Blutes mit dem Erythrocytometer zunehmend größere Werte bekommt. Obwohl nach Lepel die praktischen Untersuchungen am Blute des gesunden und kranken Menschen viel besser die Verwendbarkeit des Erythrocytometers beweisen können als übertriebene theoretische Versuche, war es doch nötig, der auffallenden Beobachtung nachzugehen, daß sich auch schon bei den weniger starken Verdünnungen des Blutes mit körpereigenem Serum eine geringe Vergrößerung des Durchmessers fand. Ich muß also Harnapp und Möbius bis zu einem gewissen Grade zustimmen. Ich muß ihnen aber in anderer Hinsicht widersprechen, denn ich erhielt bei allen Ausstrichen auch beim Messen mit dem Okularmikrometer eine mit dem Grade der Verdünnung zunehmende Vergrößerung der Durchmesserwerte. Vierhundert Zellen habe ich aus jedem Ausstrich gemessen und hieraus das Mittel errechnet; ferner habe ich, da mich der erste Versuch frappierte, ohne Kenntnis der mit dem Erythrocytometer (erst später) festgestellten Werte und völlig außerhalb der Reihenfolge der Verdünnungsgrade meine Messungen an anderen Versuchen fortgesetzt und bin immer zu den gleichen Ergebnissen gekommen. Daraus muß ich schließen, daß es sich bei den Verdünnungsversuchen nicht nur um eine scheinbare Vergrößerung der Erythrocyten handelt, sondern daß diese tatsächlich eintritt. Die nächsten drei Tabellen ermöglichen eine Übersicht über meine Ergebnisse:

Verdünnung (voluminetr. Blut: Serum)	Hämatokrit in %	Dm. mit dem Erythrocytometer best. (in μ)	Dm. mit dem Okularmikrometer (Mittel aus 400 E.)	Diff.
unverdünnt	38,5	7,55	7,55	0
1 : 1	17,5	7,76	7,81	0,05
1 : 2	12,5	8,0	7,92	0,08
1 : 5	7,0	8,4 ?	8,34	0,06
1 : 10	3,5	nicht ablesbar	8.45	

Verdünnung (voluminetr. Blut: Serum)	Hämatokrit in %	Dm. mit dem Erythrocytometer best. (in μ)	Dm. mit dem Okularmikrometer (Mittel aus 400 E.)	Diff.
unverdünnt	34	7,21	7,4	0,19
1 : 1	16	7,57	7,73	0,16
1 : 2	12	7,67	7,78	0,11
1 : 5	7,5	8,01 ?	8,03	0,02
1 : 10	4	nicht ablesbar	8,17	
unverdünnt	33,5	7,42	7,49	0,07
1 : 1	17	7,7	7,71	0,01
1 : 2	11,5	7,87	7,84	0,03
1 : 5	6,5	8,57 ?	8,31	0,26
1 : 10	3,5	nicht ablesbar	8,49	

Bei den von mir gefundenen Werten bewegt sich der mittlere Durchmesser zwar auch in bestimmten Grenzen; ich konnte aber sowohl okularmikrometrisch als auch mit dem Erythrocytometer eine gewisse Gesetzmäßigkeit dieser Beweglichkeit feststellen, nämlich eine langsam fortschreitende Größenzunahme, die mit dem Verdünnungsgrad einhergeht. Harnapp und Möbius bezeichnen die Größenzunahme als scheinbar, weil sie sie mit dem Erythrocytometer allein gefunden haben. Sie haben es leider unterlassen, auch die okularmikrometrisch erzielten Werte für jeden Ausstrich einzeln aufzuführen, sondern sprechen nur von einer Schwankung der Erythrocytengröße zwischen 7,55 μ und 7,85 μ (7,7 ± 0,15 μ); vielleicht hätten auch sie eine gesetzmäßige Zunahme finden können, wenn die Vergleiche mit den Werten aus denjenigen Ausstrichen, die aus angeführten Gründen mit dem Erythrocytometer nicht meßbar sind, unterblieben wären.

Man wird meinen Feststellungen von der tatsächlichen Vergrößerung des mittleren Durchmessers entgegen halten, daß bei einer Verdünnung des Blutes mit körpereigenem Serum aus Gründen der Isotonie eigentlich keine Größenänderung zu er-

warten ist. Ich habe ursprünglich auch keine eigentliche Größenänderung vermutet und nur die mit dem Erythrocytometer von Harnapp und Möbius gemessenen Werte nachprüfen wollen. Bei der Kontrolluntersuchung mit dem Okularmikrometer bin ich dann zu den beschriebenen Ergebnissen gelangt. Ich verweise in diesem Zusammenhang auf Ponder und Millar, die bei einer Aufschwemmung der Erythrocyten im Plasma von höheren Durchmesserwerten berichten. Ebenfalls führt Lepel eine Vergrößerung des Erythrocytendurchmessers bei Aufschwemmung der Erythrocyten mit körpereigenem Serum an (wohlgemerkt: okularmikrometrisch gemessen!).

Hinsichtlich der Versuche Harnapps und Möbius' kann zusammenfassend folgendes gesagt werden: die Messungen des Erythrocytendurchmessers, die an verschieden stark verdünntem Blut vorgenommen wurden, können die gute Verwendbarkeit des Bockschen Erythrocytometers nicht in Frage stellen und die Erklärung, daß dieses Meßgerät der Beugung des Lichtes am Gitter unterworfen ist, nicht widerlegen, weil

1. die Bocksche Forderung nach Bedeckung von mindestens ⅙ der Pupillaröffnung mit Erythrocyten am zu messenden Ausstrich nicht berücksichtigt wird,
2. bei den übermäßig starken Verdünnungen, die gerade für die Vergleiche herangezogen werden, eine auch nur annähernd genaue Ablesung an dem Erythrocytometer nicht mehr möglich ist,
3. die bei den weniger starken Verdünnungen gefundenen Werte, verglichen mit den okularmikrometrisch festgestellten Erythrocytengrößen, Unterschiede aufweisen, die innerhalb der Fehlergrenze (0,2 μ) liegen und
4. sich die Erythrocyten bei der Verdünnung mit körpereigenem Serum tatsächlich vergrößern.

Aber nicht nur Betrachtungen von der theoretischen Seite allein können uns Beweis sein für die Verwendbarkeit des Meßgerätes. Ich habe schon erwähnt, daß gerade die Erfahrungen der Praxis und die Vergleichsmessungen die praktische Nutzanwendung des Erythrocytometers vollends rechtfertigen. Es wird von vielen Autoren, die Erythrocytenmessungen vorgenommen haben, berichtet, daß sie wegen der ungeheuren Zeitersparnis und der Einfachheit des Meßverfahrens mit dem Erythrocytometer gemessen haben. In den meisten Fällen sind zuerst Vergleichsmessungen angestellt worden, die kaum nen-

nenswerte Unterschiede ergaben gegenüber den mit anderen Meßgeräten erzielten Werten. Harnapp und Möbius machen den Einwand, daß Vergleichsmessungen mit dem Okularschraubenmikrometer nicht maßgebend seien, weil das Erythrocytometer mit dem Okularschraubenmikrometer geeicht sei. Dieser Einwand ist durchaus nicht gerechtfertigt, denn warum sollen die Ergebnisse des Erythrocytometers nicht anerkannt werden, wenn sie, rein theoretisch, rein zahlenmäßig gesehen, mit denjenigen des Okularmikrometers übereinstimmen? Wenn mit dem Erythrocytometer die gleichen Werte erzielt werden wie mit dem an Genauigkeit kaum zu überbietenden Okularmikrometer, so ist dies m. E. ohne Rücksicht darauf, daß das erstere nach dem letzteren geeicht ist, als ein Beweis für die Brauchbarkeit des Erythrocytometers anzusehen.

So hat Brugsch mit dem Erythrocytometer gemessen, nicht ohne sich vorher von der Verwendbarkeit dieses einfachen Meßgerätes überzeugt zu haben: „Wir haben das Bocksche Erythrocytometer bei vielen hunderten von Zellmessungen durchgeprobt und finden es — unter gewissen Vorsichtsmaßregeln — praktisch gut verwendbar, vor allem zur Erkennung von makro-megalocytären Anämien, besonders der perniciösen Anämie.“ Bernstein stellt eine gute Übereinstimmung der Werte des Erythrocytendurchmessers fest, die sich aus Messungen mit dem Erythrocytometer, dem Pijperschen Apparat und dem Okularschraubenmikrometer ergeben haben und betont die gute Verwendbarkeit der Diffraktionsmethode, besonders aber die Handlichkeit, Einfachheit und Genauigkeit des Erythrocytometers. Seine Feststellungen sind durch zahlreiche praktische Untersuchungen gestützt. Krüger kommt bei seinen Untersuchungen an und mit dem Erythrocytometer zu dem Ergebnis, daß die von Bock angegebene Fehlergrenze von 0,2 μ nicht überschritten wird. Er findet, daß diese Streuung gar nicht ins Gewicht fallen kann, wenn man berücksichtigt, daß z. B. bei der Perniciosa der mittlere Durchmesser um das Doppelte bis Zehnfache dieses Wertes von 0,2 μ erhöht ist. Im übrigen ist die Fehlerquelle der mit dem Abbeschen Zeichenapparat gemachten Messungen größer! Gleichzeitig stellt Krüger fest, daß die Schwankung des Erythrocytendurchmessers ein zuverlässigeres Kriterium der Blutbesserung ist als die Änderung des Färbe-Index, zumal die Methoden, die der Bestimmung des Färbe-Index dienen, auch ungenau sind. Nach meinen eigenen Erfahrungen ist die Ermittelung des Färbe-Index mindestens ebenso ungenau wie die Messung des Erythrocytendurchmes-

sers mit dem Erythrocytometer; man bedenke nur, welche Fehler beim Aufziehen des Blutes und Auftragen auf die Zählkammer unterlaufen können und wie subjektiv das Ablesen des Hb.-Wertes ist. Das hat auch Schulten beschrieben. Krüger schätzt das Erythrocytometer besonders auch deshalb, weil man hiermit den Erfolg der Therapie vorzüglich überblicken kann. Lippmann findet das Erythrocytometer von großer Bedeutung für die Praxis, weil man in ihm ein einfaches Gerät besitzt, mit dem auf Anhieb der makro- oder mikrocytäre Typ einer Anämie festgestellt und damit gleichzeitig die Frage nach Leber- oder Eisentherapie beantwortet werden kann. Auch Schittenhelm hält das Diffraktionsverfahren der Erythrocytengrößenbestimmung mit dem Bochschen Erythrocytometer für wertvoll und praktisch brauchbar.

Die hier erwähnten Feststellungen einiger Autoren, die das Bocksche Erythrocytometer erst nach eingehender Prüfung zu praktischen Untersuchungen verwendet haben, mögen ein weiterer Beweis sein dafür, daß das Erythrocytometer ein ausgezeichnetes und für die praktische Medizin bedeutungsvolles Meßgerät ist, dem das Problem der Erythrocytengröße zweifellos neue und wertvolle Fortschritte verdankt. Es ist klar, daß die Untersuchungen über die Erythrocytengröße bei den verschiedensten Krankheiten trotz zahlreicher Messungen sich noch im Anfangsstadium befinden; abgesehen von der Klarheit der Verhältnisse über die Erythrocytengröße bei den makro- und mikrocytären Anämien, besonders aber der Perniciosa, können die übrigen Feststellungen mit dem Erythrocytometer doch immerhin als wesentliche Bausteine der Diagnosestellung bezeichnet werden, die immer mehr an Bedeutung gewinnen, es sei nur daran erinnert, daß die makroplane Magen-Ca-Anämie, die 50 % der Magenkrebskranken haben, durch das Erythrocytometer von Bock erst entdeckt und von Alder bestätigt wurde.

ZUSAMMENFASSUNG

A. Es wird (im Gegensatz zu Freerksen) festgestellt, daß der mittlere Durchmesser der Erythrocyten eine klinisch brauchbare Größe ist zur Erkennung von bestimmten Erkrankungsformen.

B. Es wird ein einfaches Meßinstrument, mit dem der mittlere Durchmesser der Erythrocyten bestimmt werden kann, das Bocksche Erythrocytometer, besprochen, um zu der von Harnapp und Möbius an diesem Meßgerät geübten Kritik Stellung zu nehmen. Die Nachprüfung der Versuche H. u. M.'s hat zu dem Ergebnis geführt, daß die Messungen des Erythrocytendurchmessers, die an verschieden stark verdünntem Blut vorgenommen wurden, die gute Verwendbarkeit des Bockschen Erythrocytometers nicht in Frage stellen und die Erklärung, daß dieses Meßgerät der Beugung des Lichtes am Gitter unterworfen ist, nicht widerlegen können, weil

I. die Bocksche Forderung nach Bedeckung von mindestens ⅓ der Pupillaröffnung mit Erythrocyten am zu messenden Ausstrich nicht berücksichtigt wird,

II. bei den übermäßig starken Verdünnungen, die gerade für die Vergleiche herangezogen werden, eine auch nur annähernd genaue Ablesung mit dem Erythrocytometer nicht mehr möglich ist,

III. die bei den weniger starken Verdünnungen gefundenen Werte, verglichen mit den okularmikrometrisch festgestellten Erythrocytengrößen, Unterschiede aufweisen, die innerhalb der Fehlergrenze (0,2 μ) liegen und

IV. sich die Erythrocyten bei der Verdünnung mit körpereigenem Serum tatsächlich vergrößern.

C. Als Beweis für die praktische Nutzanwendung des Erythrocytometers werden die Feststellungen einiger Autoren, die dieses Meßgerät ebenfalls untersucht haben, angeführt.

LITERATUR

Alder, A. und Markoff, N.: Die Bedeutung der Bestimmung des Erythrocytendurchmessers mit spez. Berücksichtigung von Ca. und Ulcus des Verdauungstract. Helvet. med. Acta 3, 1936, 1709—20.

Bergansius: Pflügers Archiv. 192.

Bernstein, Jos.: Vergleich und prakt. Wert der Methoden zur Bestimmung des Erythrocytendurchmessers. Fol. haemat. (Leipzig). 52 (1934) (456—464.

Björk, S.: Finska Läk. sällsk. Hdl. 77,486 (1935).

Bock und Griesbach: Über die Erythrocytenmessung durch Halometrie. Klin. Wschr. 29 (Juli 1933).

Bock, H. E.: Über ein neues, einfaches Erythrocytenmeßgerät für praktisch-klinische Zwecke (Erythrocytometer). Klin. Wschr. 29 (1933).

— Zur Kritik des Erythrocytometers nach Bock. Klin. Wschr. 9 (März 1934).

Brännström, A.: Nord. med. Tidskr. 723 (1935).

Brugsch, J. Th.: Beiträge zur Pathologie der Erythrocytengröße. Fol. haemat. (Lpz.) 51 (1934), Heft 2, 261.

— Die prakt. Bedeutung der Messung der Erythrocytengrößen. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1935, Heft 3, S. 48.

Cozutti, G.: Kongr. Zbl. inn. Med. 88, 209 (1937).

Enghoff, E.: Quantitative Hb.-Bestimmungen und Erythrocytenuntersuchungen. Uppsala Univ. A.skrift 1937.

Freerksen, E.: Die Erythrocytengröße als Ausdruck einer quantitativen Kernplasmareaktion. Z. Anat. 106, 462—472 (1936).

— Experimentelle Untersuchungen über das Problem der Erythrocytengröße. Z. Anat. 107, 563—67 (1937).

— Das Problem der Erythrocytengröße — eine anatom. Frage. Klin. Wschr. 1937.

Harnapp, G. O. und Möbius, E.: Die Bestimmung der Erythrocytengröße aus der Lichtbeugung. Pflügers Archiv. 236, 261—270 (1935).

Keller: Z. klin. Med. 127, 132 (1935).

Kirk, E.: The mean erythrocyte diameter during remission of pernicious anamia caused by liver treatment. Acta med. scnd. Vol. XCV. fasc. I. 1938.

— Erythrocytenmessung mit dem Halometer nach Bock. Klin. Wschr. 35, 1938.

Kleiner, E. und Freuring, St.: Erythrocytenuntersuchungen bei Hyperthyreosen. Dtsch. med. Wschr. 1936. II. 1716.

Krüger, R.: Über eine einfache und zuverlässige Methode zur Überwachung des Behandlungserfolges bei perniciöser Anämie. Dtsch. med. Wschr. 1938. II. 1855.

Lepel, G.: Die Messung des Erythrocytendurchmessers. Dtsch. Arch. klin. Med. 180, 341—50 (1937).

Lippmann, A.: Med. Welt 1933, 19. 663—665.

Luckner H. und Tilger, F.: Z. exper. Med. 99, 126 (1936).

Maier, Hch. und Schuh, I.: Der Durchmesser der roten Blutkörperchen bei Nervenkrankheiten insbesondere der mult. Sklerose. Med. Welt, 1937, 456—458.

Mark, v. d., F.: Med. Welt, 1937, 41—44.

Mogensen, E.: Diskussionseinlage. Ugeskr. Laeg. (dän.) 100, 19 (1938).

Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1931. J. Springer.

Pijper, A.: Fol. haemat. (Lpz.) 38 (1929).

— Zur Kritik des Erythrocytometers nach Bock. Klin. Wschr. 1934. I. 62—63.

Ponder und Millar: Quart.t. J. exper. Physiolog. 14 (1924).

Schalm, L.: Der mittlere Erythrocytendurchmesser bei Leberkrankheiten und bei Gelbsucht. Acta. med. scnd. (Stockh.) 93, 512—25 (1938).

Schittenhelm: Bergmann, Lehrb. d. Inn. Medizin 1934.

Schmidt-Lange, W. und Schreck, S.: Münch. med. Wschr. 1937 (886).

Schulten: Zbl. inn. Med. 1933.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Oberarzt Dr. med. habil. H. E. Bock danken für das Thema und die vielen Anregungen, die er mir bei dieser Arbeit gab.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 17. Februar 1913 als Sohn des Georg Sallwey und dessen Ehefrau Anna Elisabeth geb. Beck in Langen (Hessen) geboren. Nach Besuch der Volks- und Realschule in Langen und der Liebigsoberrealschule in Darmstadt bestand ich im Jahre 1931 die Reifeprüfung. Seit 1931 studierte ich an der Universität zu Frankfurt a. M. Medizin, bestand dort im Jahre 1933 die ärztliche Vorprüfung und im Jahre 1936 das ärztliche Staatsexamen. Nachdem ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt a. M. und am Kreiskrankenhaus in Langen tätig war, erhielt ich im Dezember 1937 die Bestallung als Arzt. Am Kreiskrankenhaus Langen arbeitete ich als Assistenzarzt noch bis zum April 1938. Seit dieser Zeit bin ich Volontär-Assistent an der Universitäts-Frauenklinik in Frankfurt a. M. Im Frühjahr 1938 war ich zu einer kurzfristigen militärischen Übung eingezogen.